ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ВАРФАРИН

Регистрационный номер: ЛСР-008342/10
Торговое наименование: Варфарин
Международное непатентованное наименование: варфарин
Лекарственная форма: таблетки
Состав на одну таблетку.
Действующее вещество: варфарина натрия клатрат (варфарина натрия и изопропанола клатрат) - 2,73 мг, в пересчете на варфарин натрия - 2,50 мг;
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 75,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101 Премиум) – 15,27 мг, повидон-К25 – 3,50 мг, крахмал прежелатинизированный – 2,00 мг, кросповидон – 1,00 мг, магния стеарат – 0,50 мг.
Описание: Круглые таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с крестообразной риской и фаской.
Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство непрямого действия.
Код АТХ: B01AA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Варфарин - антикоагулянт непрямого действия. Подавляет в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и белков C и S. Оптимальное антикоагулянтное действие наблюдается на 3-5 день от начала применения. После прекращения приема варфарина восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4-5 дней. Варфарин не оказывает прямого влияния на сформировавшийся тромб и не устраняет ишемическое повреждение тканей.

Фармакокинетика

Варфарин представляет собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров. У человека S-энантиомер (левовращающий изомер) обладает в 2-5 раз более высокой антикоагулянтной активностью, чем R-энантиомер (правовращающий изомер), но в большинстве случаев имеет более быстрый клиренс.

Всасывание

После приема внутрь варфарин практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Одновременный прием пищи замедляет абсорбцию, но не уменьшает ее количественно. Максимальная концентрация обычно достигается в течение первых 4 часов после приема.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 97-99%. Варфарин имеет относительно небольшой кажущийся объем распределения (около 0,14 л/кг). После быстрого внутривенного введения или приема внутрь водного раствора длительность фазы распределения составляет от 6 до 12 часов. Расчетные объемы распределения R-варфарина, S-варфарина и рацемата одинаковы.
Варфарин распределяется в печени, легких, селезенке и почках, проникает через плаценту.
Концентрации варфарина в плазме крови плода приближаются к таковым в крови матери. Варфарин в небольшом количестве проникает в грудное молоко.

Метаболизм

Варфарин натрия стереоселективно метаболизируется в печени микросомальными ферментами (изоферментами цитохрома Р-450) с образованием неактивных гидроксилированных метаболитов (преобладающий путь метаболизма), а также редуктазами с образованием восстановленных метаболитов (варфариновых спиртов), обладающих минимальным антикоагулянтным действием. В метаболизме варфарина участвуют различные изоферменты цитохрома Р-450, включая CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP1A2 и CYP3A4. CYP2C9, вероятно, является основным цитохромом Р-450, определяющим антикоагулянтную активность варфарина in vivo.
R-варфарин метаболизируется преимущественно изоферментами CYP1A2 и CYP3A4. S-энантиомер варфарина метаболизируется преимущественно изоферментом CYP2C9 с образованием 7-гидроксиварфарина. Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9, включая аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3, могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений.

Выведение

Терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) варфарина после приема однократной дозы составляет примерно одну неделю. При этом эффективный $T_{1/2}$ варфарина составляет от 20 до 60 часов (в среднем 40 часов). Клиренс R-варфарина обычно вдвое меньше, чем клиренс S-варфарина. Так как объемы распределения R- и S-варфарина одинаковы, $T_{1/2}$ R-варфарина больше, чем $T_{1/2}$ S-варфарина. Период полувыведения R-варфарина составляет от 37 до 89 часов; для S-варфарина $T_{1/2}$ составляет от 21 до 43 часов.
Варфарин выводится из организма с мочой в виде неактивных метаболитов, в меньшей степени с желчью. Исследования с радиоактивной меткой показали, что до 92% от принятой внутрь дозы препарата обнаруживается в моче. Очень малое количество варфарина выводится с мочой в неизмененном виде.

Особые группы пациентов

Пожилой возраст

Клиренс рацемического варфарина с увеличением возраста может оставаться неизменным или уменьшаться. Ограниченная информация позволяет предположить, что клиренс S-варфарина у пожилых пациентов не отличается от такового у молодых людей. Однако у пожилых пациентов возможно небольшое уменьшение клиренса R-варфарина по сравнению с молодыми пациентами. Таким образом, по мере увеличения возраста пациента, для достижения терапевтического антикоагулянтного действия обычно требуется снижение дозы варфарина.

Нарушение функции почек

Считается, что почечный клиренс в незначительной степени влияет на антикоагулянтное действие варфарина.

Нарушение функции печени

При нарушении функции печени возможно усиление антикоагулянтного действия варфарина в связи с нарушением синтеза факторов свертывания крови и снижением метаболизма варфарина.

Показания к применению

- Лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий (острый и рецидивирующий венозный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии).
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда.
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца.
- Лечение и профилактика транзиторных ишемических атак и ишемического инсульта.
- Профилактика послеоперационных тромбозов.

Противопоказания

- Установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к варфарину или любому из вспомогательных веществ препарата.
- Острое кровотечение.
- Тромбоцитопения.
- Острый ДВС-синдром.
- Дефицит белков C и S.
- Повышенный риск кровотечений, включая применение у пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, с тяжелыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной артериальной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием.
- Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность.
- Беременность (первый и третий триместр).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Пожилой возраст, лихорадка, гипер- и гипотиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени, почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести, нефротический синдром, умеренная печеночная недостаточность, деменция.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Варфарин быстро проникает через плаценту, оказывает тератогенное действие на плод приводя к развитию варфаринового синдрома у плода на 6-12 неделе беременности. Проявления данного синдрома: назальная гипоплазия (седловидная деформация носа и другие хрящевые изменения) и точечная хондродисплазия при рентгенологическом исследовании (особенно в позвоночнике и длинных трубчатых костях), короткие кисти и пальцы рук, атрофия зрительного нерва, катаракта, ведущая к полной или частичной слепоте, задержка умственного и физического развития и микроцефалия.
Применение варфарина во время беременности может вызывать врожденные пороки развития и привести к смерти плода.
Варфарин нельзя применять в первом и третьем триместре беременности. Применение варфарина не рекомендуется в оставшиеся сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости.
Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции в период применения варфарина.

Период грудного вскармливания

Варфарин выделяется в грудное молоко, но при приеме терапевтических доз варфарина не ожидается негативного влияния на вскармливаемого ребенка.
Варфарин можно применять во время грудного вскармливания в случае, если польза для матери превышает ожидаемый риск для ребёнка.

Фертильность

Данные о влиянии варфарина на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки желательно в одно и то же время суток. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

Контроль во время лечения

Перед началом терапии определяют Международное Нормализованное Отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель. Продолжительность лечения зависит от клинического состояния пациента. Лечение можно отменять сразу.

Пациенты, которые ранее не принимали препарат Варфарин

Начальная доза составляет 5 мг/сутки (2 таблетки по 2,5 мг в сутки) в течение первых 4-х дней терапии. На 5-й день лечения определяется показатель МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5-7,5 мг/сутки (1-3 таблетки по 2,5 мг в сутки).

Пациенты, которые ранее принимали препарат Варфарин

Данные о влиянии варфарина на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки желательно в одно и то же время суток. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

Контроль во время лечения

Перед началом терапии определяют Международное Нормализованное Отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель. Продолжительность лечения зависит от клинического состояния пациента. Лечение можно отменять сразу.

Пациенты, которые ранее не принимали препарат Варфарин

Начальная доза составляет 5 мг/сутки (2 таблетки по 2,5 мг в сутки) в течение первых 4-х дней терапии. На 5-й день лечения определяется показатель МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5-7,5 мг/сутки (1-3 таблетки по 2,5 мг в сутки).

Пациенты, которые ранее принимали препарат Варфарин

Рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль показателя МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем. Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилятационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда.

Дети

Данные о применении варфарина у детей ограничены. Начальная доза обычно составляет 0,2 мг/кг в сутки при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг в сутки при нарушении функции печени. Поддерживающая доза подбирается в соответствии с показателями МНО. Рекомендуемые показатели МНО такие же, как и у взрослых. Решение о применении препарата Варфарин у детей должен принимать опытный специалист. Лечение должно проводиться под наблюдением опытного специалиста-педиатра. Дозы подбираются в соответствии с приведенной ниже таблицей.

День 1	Если базовый показатель МНО от 1,0 до 1,3, то ударная доза составляет 0,2 мг/кг массы тела.
Дни со 2 по 4, если значение МНО: **от 1 до 1,3** **от 1,4 до 1,9** **от 2,0 до 3,0** **от 3,1 до 3,5** **> 3,5**	Действия: повторить ударную дозу; 50 % от ударной дозы; 50 % от ударной дозы; 25 % от ударной дозы; Прекратить применение препарата до достижения значения МНО < 3,5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50 % от предыдущей дозы.
Поддержание, если значение МНО: **от 1 до 1,3** **от 1,4 до 1,9** **от 2,0 до 3,0** **от 3,1 до 3,5** **>3,5**	Действия (недельная доза): повысить дозу на 20 %; повысить дозу на 10 %; без изменений; снизить дозу на 10 %; прекратить применение препарата до достижения МНО < 3,5, затем возобновить лечение дозой на 20 % меньшей, чем предыдущая доза.

Пожилые пациенты

Не существует специальных рекомендаций по применению препарата Варфарин у пожилых пациентов. Однако пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, т.к. они имеют более высокий риск развития побочных эффектов.

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует варфарин. У этой группы пациентов необходимо тщательное мониторирование показателей МНО.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек требуется снизить дозу препарата Варфарин и проводить тщательный мониторинг (см. раздел «Особые указания»).

Плановые (элективные) хирургические вмешательства

Пре-, пери- и постоперационная антикоагулянтная терапия проводится, как указано ниже (если необходима срочная отмена антикоагулянтного эффекта после приема внутрь – см. раздел «Передозировка»).

Определить показатель МНО за неделю до назначенной операции.
Прекратить прием препарата Варфарин за 1-5 дней до хирургического вмешательства. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики подкожно вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме препарата Варфарин зависит от показателя МНО. Применение препарата Варфарин прекращают: - за 5 дней до хирургического вмешательства, если показатель МНО > 4,0 - за 3 дня до хирургического вмешательства, если показатель МНО от 3,0 до 4,0 - за 2 дня до хирургического вмешательства, если показатель МНО от 2,0 до 3,0.
Определить показатель МНО вечером перед хирургическим вмешательством и принять 0,5-1,0 мг витамина К1 внутрь или ввести внутривенно, если показатель МНО > 1,8.
Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день хирургического вмешательства.
Продолжить подкожное введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после хирургического вмешательства с сопутствующим восстановленным применением препарата Варфарин.
Продолжить применение препарата Варфарин с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций, и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных хирургических вмешательств.

Побочное действие

Побочные реакции упорядочены согласно классификации Всемирной организации здравоохранения по частоте встречаемости и системно-органному классу в соответствии с медицинским словарём для нормативно-правовой деятельности MedDRA: очень часто – не менее 10 %; часто – не менее 1 %, но менее 10 %; нечасто – не менее 0,1 %, но менее 1 %; редко – не менее 0,01 %, но менее 0,1 %; очень редко – менее 0,01 %.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто - кровоточивость в различных областях.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто – реакции повышенной чувствительности, особенно после длительного применения.

Нарушения со стороны сердца и сосудов:

редко - синдром фиолетового пальца, васкулит;

очень редко - холестериновая эмболия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто - рвота, тошнота, диарея;

очень редко - мелена.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко - повышение активности «печеночных» ферментов, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко – некроз кожи, алопеция, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, экзема, ладонно-подошвенный синдром.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

редко - нефрит, уролитиаз.

Кровотечения

За год кровотечения наблюдаются примерно в 8% случаев среди пациентов, получающих варфарин. Из них 1,0% классифицируется как тяжелые (внутричерепные, ретроперитонеальные), приводящие к госпитализации или переливанию крови, и 0,25% как фатальные. Наиболее частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния – нелеченая или неконтролируемая артериальная гипертензия.

Вероятность кровотечения повышается, если МНО значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНО, находящемся в пределах целевого уровня, значит, существуют другие сопутствующие условия, которые должны быть исследованы.

Примерами подобного осложнения являются носовые кровотечения, кровохарканье, гематурия, кровотечение из десен, кровоподтеки на коже, вагинальное кровотечение, субконъюнктивальное кровотечение, кровотечение из прямой кишки и других отделов ЖКТ, внутричерепное кровотечение, продолжительное или обильное кровотечение после травм или операций. Можно ожидать развития кровотечений, в том числе тяжелых, в любом органе. У пациентов, получавших длительное лечение антикоагулянтами, сообщалось о развитии кровотечений, приводивших к смерти, госпитализации или к необходимости переливания крови.

К независимым факторам риска значительного кровотечения во время применения варфарина относятся: пожилой возраст, высокий уровень антикоагуляции, инсульт в анамнезе, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, сопутствующие заболевания и фибрилляция предсердий. У пациентов с полиморфизмом CYP2C9 (см. раздел «Фармакокинетика») может быть повышен риск чрезмерно антикоагулянтного действия и развития кровотечений. У таких пациентов следует тщательно мониторировать уровни гемоглобина и МНО.

Некрозы

Кумариновый некроз - редкое осложнение при лечении варфарином. Некроз обычно начинается с опухания и потемнения кожи нижних конечностей и ягодиц или (реже) в других местах. Позднее поражения становятся некротическими. В 90% случаев некроз развивается у женщин. Поражения наблюдаются с 3-го по 10 день приема препарата, и этиология предполагает недостаточность антитромбического протеина С или S. Врожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений, поэтому прием варфарина должен начинаться одновременно с введением гепарина и малыми начальными дозами препарата. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Ладонно-подошвенный синдром

Очень редкое осложнение при терапии варфарином, его развитие характерно среди мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Как предполагают, варфарин вызывает геморрагии атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболиям. Встречаются симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошвы стоп, сопровождающиеся жгучими болями. После прекращения приема варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

Прочие

Реакции гиперчувствительности, проявляющиеся в виде кожной сыпи и характеризующиеся обратимым повышением активности «печеночных»

Примерами подобного осложнения являются носовые кровотечения, кровохарканье, гематурия, кровотечение из десен, кровоподтеки на коже, вагинальное кровотечение, субконъюнктивальное кровотечение, кровотечение из прямой кишки и других отделов ЖКТ, внутричерепное кровотечение, продолжительное или обильное кровотечение после травм или операций. Можно ожидать развития кровотечений, в том числе тяжелых, в любом органе. У пациентов, получавших длительное лечение антикоагулянтами, сообщалось о развитии кровотечений, приводивших к смерти, госпитализации или к необходимости переливания крови.

К независимым факторам риска значительного кровотечения во время применения варфарина относятся: пожилой возраст, высокий уровень антикоагуляции, инсульт в анамнезе, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, сопутствующие заболевания и фибрилляция предсердий. У пациентов с полиморфизмом CYP2C9 (см. раздел «Фармакокинетика») может быть повышен риск чрезмерно антикоагулянтного действия и развития кровотечений. У таких пациентов следует тщательно мониторировать уровни гемоглобина и МНО.

Некрозы

Кумариновый некроз - редкое осложнение при лечении варфарином. Некроз обычно начинается с опухания и потемнения кожи нижних конечностей и ягодиц или (реже) в других местах. Позднее поражения становятся некротическими. В 90% случаев некроз развивается у женщин. Поражения наблюдаются с 3-го по 10 день приема препарата, и этиология предполагает недостаточность антитромбического протеина С или S. Врожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений, поэтому прием варфарина должен начинаться одновременно с введением гепарина и малыми начальными дозами препарата. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Ладонно-подошвенный синдром

Очень редкое осложнение при терапии варфарином, его развитие характерно среди мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Как предполагают, варфарин вызывает геморрагии атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболиям. Встречаются симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошвы стоп, сопровождающиеся жгучими болями. После прекращения приема варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

Прочие

Реакции гиперчувствительности, проявляющиеся в виде кожной сыпи и характеризующиеся обратимым повышением активности «печеночных» ферментов, холестатическим гепатитом, васкулитом, приапизмом, обратимой алопецией и кальцификацией трахеи.

Передозировка

Симптомы

Показатель эффективности лечения находится на границе развития кровотечений, поэтому при передозировке могут возникать как незначительные (например, микрогематурия, кровоточивость десен и т.п.), так и тяжелые кровотечения.

Лечение

В легких случаях достаточно снизить дозу препарата или прекратить лечение на короткий срок. В течение первого часа после передозировки может быть эффективным прием активированного угля внутрь.

При незначительных кровотечениях достаточно прекратить прием препарата до достижения целевого значения МНО. Если антикоагулянтная терапия может быть приостановлена, показано внутривенное введение препаратов витамина К.

В случае развития тяжелого кровотечения показано внутривенное введение концентрата факторов свертывания крови (протромбинового комплекса) или свежезамороженной плазмы.

Если пероральные антикоагулянты показаны к применению в дальнейшем, необходимо избегать применения больших доз витамина К, т.к. резистентность к варфарину развивается в течение 2 недель.

Схемы лечения при передозировке

В случае незначительного кровотечения	
Значение МНО	***Рекомендации***
< 5,0	Пропустить следующую дозу препарата Варфарин и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического значения МНО.
5,0-9,0	Пропустить 1-2 дозы препарата Варфарин и продолжить прием более низких доз при достижении терапевтического значения МНО. ЛИБО: Пропустить 1 дозу препарата Варфарин и назначить витамин К в дозах 1,0-2,5 мг внутрь.
> 9,0	Прекратить прием препарата Варфарин, назначить витамин К в дозах 3,0-5,0 мг внутрь.
Показана отмена препарата	
Значение МНО	***Рекомендации***
5,0-9,0 - планируется хирургическое вмешательство	Прекратить прием препарата Варфарин, назначить витамин К в дозах 2,0-4,0 мг внутрь (за 24 часа до планируемой операции).
> 20,0 или сильное кровотечение	Назначить витамин К в дозах 10,0 мг путем медленной внутривенной инфузии. Переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости повторное введение витамина К каждые 12 часов.

После проведения лечения необходимо длительное наблюдение за пациентом, учитывая то, что период полувыведения варфарина составляет 20-60 часов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Варфарин имеет узкий терапевтический диапазон (индекс). Одновременное применение варфарина с любыми лекарственными препаратами следует осуществлять с осторожностью. Не рекомендуется начинать или прекращать прием других лекарственных препаратов (включая препараты безрецептурного отпуска), а также изменять дозы принимаемых лекарственных препаратов без консультации с лечащим врачом.

При одновременном назначении других лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание, что их применение может привести к изменению выраженности антикоагулянтного эффекта варфарина. Перед назначением любого лекарственного препарата следует внимательно изучить инструкцию по его применению на предмет рекомендаций по коррекции дозы варфарина и необхсдимости более тщательного мониторинга его антикоагулянтной активности. Если в инструкции по применению лекарственного препарата информация о взаимодействии с варфарином отсутствует, следует учитывать возможность такого взаимодействия.

После назначения любого нового лекарственного средства следует осуществлять более тщательный мониторинг МНО, если есть хотя бы минимальное подозрение на возможность взаимодействия этого препарата с варфарином.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное назначение лекарственных препаратов, применяемых для лечения или профилактики артериальных и венозных тромбозов, а также других лекарственных препаратов, влияющих на свертываемость крови, может усиливать фармакологическое действие варфарина и увеличивает риск кровотечений.

Пациентам, получающим варфарин, противопоказано применение фибринолитических препаратов (таких как стрептокиназа и алтеплаза).

В связи с повышенным риском развития тяжелых кровотечений следует избегать одновременного применения варфарина с клопидогрелом, прасугрелом, тиклопидином, нестероидными противовоспалительными препаратами (включая ацетилсалициловую кислоту и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 [ЦОГ-2]), сульфинпиразоном, прямыми ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран), дипиридамолом, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами, фондапаринуксом, ривароксабаном, апиксабаном, блокаторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (эптифибатид, тирофибан, абциксимаб), простациклином, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или норадреналина (СИОЗН), антибиотиками группы пенициллина (при их применении в высоких дозах), а также любыми другими лекарственными препаратами, снижающими свертываемость крови или снижающими агрегацию тромбоцитов. Если одновременное применение указанных препаратов является абсолютно необходимым, следует соблюдать особую осторожность и осуществлять тщательный контроль МНО.

Одновременное применение варфарина с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах является допустимым, однако сопряжено с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений.

В начале лечения венозных тромбозов и тромбоэмболий варфарин может применяться совместно с нефракционированным гепарином до тех пор, пока не будут достигнуты целевые значения МНО.

Фармакокинетические взаимодействия

В метаболизме варфарина участвуют изоферменты цитохрома P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 и CYP3A4. Более мощный (обеспечивающий 60% общего антикоагулянтного действия препарата) S-энантиомер варфарина метаболизируется изоферментом CYP2C9, в то время как R-энантиомер метаболизируется изоферментами CYP1A2 и CYP3A4. Равновесная концентрация варфарина при длительном приеме препарата определяется CYP2C9-опосредованным метаболизмом S-энантиомера.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику варфарина

Ингибиторы CYP2C9, CYP1A2 и/или CYP3A4 могут усиливать антикоагулянтный эффект варфарина (увеличивать МНО) посредством увеличения его экспозиции.

Индукторы CYP2C9, CYP1A2, и/или CYP3A4 могут уменьшать антикоагулянтное действие варфарина (снижать МНО) путем уменьшения его экспозиции.

Лекарственные средства, влияние которых на изоферменты цитохрома P450 неизвестно, следует с осторожностью применять одновременно с варфарином. При назначении и отмене этих препаратов пациентам, получающим варфарин, целесообразен более частый контроль МНО.

Влияние варфарина на фармакокинетику других лекарственных средств

Варфарин может усиливать действие пероральных гипогликемических средств – производных сульфонилмочевины (хлорпропамид, толбутамид) и противосудорожных препаратов (фенитоин, фенобарбитал) посредством замедления их метаболизма или выведения из организма и увеличения их экспозиции.

Ниже представлена дополнительная информация о взаимодействиях варфарина с отдельными лекарственными средствами и пищевыми продуктами. Данный перечень является неполным и не охватывает все возможные лекарственные взаимодействия варфарина.

Лекарственные препараты, снижающие эффект варфарина

Название	**Возможный механизм**
Сердечно-сосудистые препараты	
Колестирамин	Снижение всасывания варфарина и влияние на энтерогепатическую рециркуляцию. Возможно снижение антикоагулянтного действия варфарина вследствие уменьшения его абсорбции
Бозентан	Индукция преобразования варфарина в изоферменты CYP2C9/CYP3A4 в печени
Желудочно-кишечные препараты	
Апрепитант	Индукция преобразования варфарина в изофермент CYP2C9
Месалазин	Возможность снижения антикоагулянтного действия варфарина

Сукральфат	Вероятность снижения абсорбции варфарина
Дерматологические препараты	
Гризеофульвин	Снижение антикоагулянтного эффекта кумаринов
Ретиноиды	Возможность снижения активности варфарина
Антибактериальные препараты	
Диклоксациллин	Усиление метаболизма варфарина
Рифампицин	Усиление метаболизма варфарина. Необходимо избегать их совместного применения
Противовирусные препараты	
Невирапин, ритонавир	Усиление метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9
Нафциллин	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
Нестероидные противовоспалительные препараты/ ингибиторы ЦОГ-2	
Феназон	Индукция метаболизма ферментов, снижение концентрации варфарина в плазме крови. Может потребоваться увеличение дозы варфарина
Рофекоксиб	Механизм взаимодействия не известен
Препараты, влияющие на центральную нервную систему	
Барбитураты (например, фенобарбитал)	Усиление метаболизма варфарина
Противоэпилептические средства (карбамазепин, вальпроевая кислота, примидон)	Усиление метаболизма варфарина
Антидепрессанты (тразодон, миансерин)	В 4-х случаях клинического применения было установлено, что взаимодействие тразодона и варфарина вызывало снижение протромбинового времени и показателя МНО, но механизм данного взаимодействия неизвестен
Глутетимид	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина вследствие усиления его метаболизма
Хлордиазепоксид	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
Цитостатики	
Аминоглютетимид	Усиление метаболизма варфарина
Азатиоприн	Снижение всасывания варфарина и повышение метаболизма варфарина
Меркаптопурин	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
Митотан	Возможно снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
Иммунодепрессанты	
Циклоспорин	Варфарин повышает концентрацию циклоспорина или усиливает его эффект, оказывая влияние на метаболизм циклоспорина
Диуретики	
Спиронолактон, хлорталидон	Применение диуретиков в случае выраженного диуретического действия может привести к увеличению концентрации факторов свертываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов
Растительные препараты	
Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)	Усиливает метаболизм варфарина, осуществляемым изоферментами CYP1A2 и CYP3A4 (метаболизм R-варфарина), а также осуществляемый изоферментом CYP2C9 (метаболизм S-варфарина). Влияние индукции изоферментов может сохраняться в течение 2 недель после окончания применения Зверобоя продырявленного. В том случае, если пациент принимает Зверобой продырявленный, следует измерить показатель МНО и прекратить прием. Контроль показателя МНО должен быть регулярным, так как показатель может увеличиваться при отмене Зверобоя продырявленного. После этого можно применять варфарин
Женьшень (Panax ginseng)	Вероятна индукция метаболизма варфарина в печени. Необходимо избегать совместного применения
Пищевые продукты	
Продукты питания, содержащие витамин К. Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах (например, зелень амаранта, кочанная капуста, авокадо, брокколи, брюссельская капуста, масло канола, лист шайо, лук, кориандр (кинза), огуречная кожура, цикорий, плоды киви, салат-латук, мята, зеленая горчица, оливковое масло, петрушка, горох, фисташки, красные морские водоросли, шпинат, весенний лук, соевые бобы, листья чая (но не чай-напиток), зелень репы, кресс-салат), поэтому при лечении варфарином следует с осторожностью принимать в пищу данные продукты	Ослабляют действие варфарина
Витамины	
Витамин С	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
Витамин К	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина (т.к. варфарин блокирует синтез витамин К-зависимых факторов крови)

Лекарственные препараты, усиливающие эффект варфарина

Название	**Возможный механизм**
Препараты, влияющие на кровь и органы кроветворения	
Абциксимаб	Дополнительное воздействие на систему свертывания крови
Тирофибан	Дополнительное воздействие на систему свертывания крови
Эптифибатид	Дополнительное воздействие на систему свертывания крови
Клопидогрел	Дополнительное воздействие на систему свертывания крови
Гепарин	Дополнительное воздействие на систему свертывания крови
Препараты, влияющие на ЖКТ и обмен веществ	
Циметидин	Выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома Р450, приводящее к снижению метаболизма варфарина (в случае циметидин можно заменить ранитидином или фамотидином)
Глибенкламид	Усиление антикоагулянтного действия варфарина
Омепразол	Усиление антикоагулянтного действия варфарина
Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему	
Амиодарон	Снижение метаболизма варфарина после одной недели совместного применения. Эффект может сохраняться в течение одного-трех месяцев после отмены амиодарона
Этакриновая кислота	Может усиливать эффект варфарина вследствие вытеснения варфарина из белковых связей
Гиполипидемические средства (флувастатин, симвастатин, розувастатин, гемфиброзил, безафибрат, клофибрат, ловастатин, фенофибрат)	Конкуренция за метаболизм, опосредованный изоферментами CYP2C9 и CYP3A4
Пропафенон	Снижение метаболизма варфарина
Хинидин	Снижение синтеза факторов свертывания крови
Диазоксид	Может замещать варфарин, билирубин или другую высокосвязанную с белком субстанцию из белковых связей
Дигоксин	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Пропранолол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Тиклопидин	Увеличение риска кровотечения. Необходим контроль показателя МНО
Дипиридамол	Повышение концентрации варфарина и дипиридамола, вследствие потенцирования эффектов. Повышение риска кровотечений (геморрагий)
Дерматологические препараты	
Миконазол (в т.ч. в форме геля для полости рта)	Снижение собственного клиренса варфарина и повышение варфарина, опосредованного изоферментами системы цитохрома Р450
Мочеполовая система и половые гормоны	
Стероидные гормоны - анаболические и/или андрогенные (даназол, тестостерон)	Снижение метаболизма варфарина и/или прямое действие на систему коагуляции и фибринолиза
Гормоны для системного применения	
Средства, влияющие на щитовидную железу	Усиление метаболизма витамин К-зависимых факторов свертывания
Глюкагон	Усиление антикоагулянтного действия варфарина
Противоподагрические средства	
Аллопуринол	Усиление антикоагулянтного действия варфарина

Миконазол (в т.ч. в форме геля для полости рта)	Снижение собственного клиренса варфарина и повышение варфарина, опосредованное изоферментами системы цитохрома P450
Мочеполовая система и половые гормоны	
Стероидные гормоны - анаболические и/или андрогенные (даназол, тестостерон)	Снижение метаболизма варфарина и/или прямое действие на систему коагуляции и фибринолиза
Гормоны для системного применения	
Средства, влияющие на щитовидную железу	Усиление метаболизма витамин K-зависимых факторов свертывания
Глюкагон	Усиление антикоагулянтного действия варфарина
Противоподагрические средства	
Аллопуринол	Усиление антикоагулянтного действия варфарина
Сульфинпиразон	Усиление антикоагулянтного действия вследствие снижения его метаболизма и ослабления связей с белками
Антибактериальные средства	
Пенициллины в высоких дозах (клоксациллин, амоксициллин)	Возможность повышения вероятности кровотечения, включая кровотечения из десен, носа, появление нетипичных кровоподтеков или темный стул
Тетрациклины	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина
Сульфаниламиды (сульфаметизол, сульфафуразол, сульфафеназол)	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина
Хинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, грепафлоксацин, налидиксовая кислота)	Снижение метаболизма варфарина
Макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин, рокситромицин)	Снижение метаболизма варфарина
Противогрибковые средства (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, метронидазол)	Снижение метаболизма варфарина
Хлорамфеникол	Снижение метаболизма варфарина, выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома P450
Цефалоспорины (цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим)	Усиление эффекта варфарина вследствие подавления синтеза витамин K-зависимых факторов свертывания крови и других механизмов
Сульфаметоксазол-триметоприм	Снижение метаболизма варфарина и вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками
Антигельминтные средства	
Левамизол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Противокашлевые препараты центрального действия	
Кодеин	Комбинация кодеина и парацетамола усиливает активность варфарина
Средства от мышечных, суставных и костных болей	
Ацетилсалициловая кислота	Вытеснение варфарина из альбуминов плазмы крови, ограничение метаболизма варфарина
НПВП (азапропазон, индометацин, оксифен-бутазон, пироксикам, сулиндак, толметин, фепразон, целекоксиб и другие)	Конкуренция за метаболизм, осуществляемый изоферментами цитохрома P450 2C9
Лефлуномид	Ограничение метаболизма варфарина, опосредованного изоферментом CYP2C9
Парацетамол (ацетаминофен) (особенно после 1-2 недель постоянного применения)	Ограничение метаболизма варфарина или влияние на образование факторов свертывания (данный эффект не проявляется при применении менее 2 г парацетамола в сутки)
Фенилбутазон	Снижение метаболизма варфарина, вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками. Данную комбинацию следует избегать
Наркотические анальгетики (декстропропоксифен)	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Препараты, воздействующие на центральную нервную систему	
Противоэпилептические препараты (фосфенитоин, фенитоин)	Вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками, повышение метаболизма варфарина
Трамадол	Конкуренция за метаболизм, опосредованный изоферментом CYP 3A4
Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин)	Ограничение метаболизма варфарина. Полагают что СИОЗС ограничивают изофермент CYP2C9. Он является изоферментом, который метаболизирует наиболее сильнодействующий изомер S-варфарин. Кроме того, и СИОЗС, и варфарин прочно связываются с альбумином. При наличии обоих увеличивается возможность вытеснения одного из соединений из альбумина
Хлоралгидрат	Механизм взаимодействия неизвестен
Цитостатики	
Фторурацил	Снижение синтеза изофермента CYP2C9, метаболизирующий варфарин
Капецитабин	Снижение синтеза изофермента CYP2C9
Иматиниб	Конкурентное подавление синтеза изофермента CYP3A4 и подавление метаболизма варфарина, опосредованного изоферментами CYP2C9 и CYP2D6
Ифосфамид	Подавление синтеза изофермента CYP3A4
Тамоксифен	Тамоксифен, ингибитор изофермента CYP2C9, может повышать концентрацию варфарина в сыворотке крови, вследствие снижения его метаболизма
Метотрексат	Усиление эффекта варфарина вследствие снижения синтеза прокоагулянтных факторов в печени
Тегафур	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Трастузумаб	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Флутамид	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Циклофосфамид	Вероятность изменения антикоагулянтного эффекта варфарина, так как циклофосфамид является противоопухолевым средством
Цитотоксические препараты	
Этопозид	Возможно усиление антикоагулянтного эффекта кумаринов
Иммуномодуляторы	
Альфа- и бета-интерферон	Увеличение антикоагулянтного эффекта и повышение концентрации варфарина в сыворотке крови вызывает необходимость снижения дозы варфарина
Препараты, для лечения зависимости	
Дисульфирам	Снижение метаболизма варфарина
Диуретики	
Метолазон	Увеличение антикоагулянтного эффекта варфарина
Тиениловая кислота	Увеличение антикоагулянтного эффекта варфарина
Препараты, для лечения бронхиальной астмы	
Зафирлукаст	Повышение концентрации и усиление эффекта зафирлукаста на фоне применения варфарина вследствие изменения метаболизма зафирлукаста
Гипогликемические препараты	
Троглитазон	Снижение концентрации или ослабление эффекта варфарина вследствие изменения метаболизма варфарина
Вакцины	
Противогриппозная вакцина	Возможность усиления антикоагулянтного действия варфарина
Противомалярийные препараты	
Прогуанил	Возможность усиления антикоагулянтного действия варфарина по данным отдельных сообщений
Пищевые продукты	
Клюква	Клюква снижает метаболизм варфарина, опосредованный изоферментом CYP2C9
Тонизирующие напитки, содержащие хинин	Потребление большого количества тонизирующих напитков, содержащих хинин, может повлечь за собой необходимость снижения дозы варфарина. Данное взаимодействие может быть объяснено снижением синтеза в печени прокоагулянтных факторов
Гинкго (Ginkgo biloba), чеснок (Allium sativum), дягиль лекарственный (Angelica sinensis), папайя (Carica papaya), шалфей (Salvia miltiorrhiza)	Потенцирование антикоагулянтного / антитромбоцитарного эффекта может увеличить риск кровотечений

Вещества, снижающие или усиливающие эффект варфарина

Название	**Возможный механизм**
Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему	
Дизопирамид	Может ослабить или усилить антикоагулянтный эффект варфарина
Биологически активные добавки	
Коэнзим-Q10	Коэнзим-Q10 может усиливать или подавлять эффект варфарина из-за однородной химической структуры между коэнзимом Q-10 и витамином K
Прочие вещества	
Этанол (алкоголь)	Ингибирование или индуцирование метаболизма варфарина

В случае одновременного применения варфарина и вышеперечисленных препаратов, необходимо проводить контроль (МНО) в начале и в конце лечения, и, по возможности, через 2-3 недели после начала терапии.

Особые указания

Мониторинг

Обязательным условием терапии препаратом Варфарин является строгое соблюдение пациентом приема рекомендованной дозы препарата.

Пищевые продукты	
Клюква	Клюква снижает метаболизм варфарина, опосредованный изоферментом CYP2C9
Тонизирующие напитки, содержащие хинин	Потребление большого количества тонизирующих напитков, содержащих хинин, может повлечь за собой необходимость снижения дозы варфарина. Данное взаимодействие может быть объяснено снижением синтеза в печени прокоагулянтных факторов
Гинкго (Ginkgo biloba), чеснок (Allium sativum), дягиль лекарственный (Angelica sinensis), папайя (Carica papaya), шалфей (Salvia miltiorrhiza)	Потенцирование антикоагулянтного / антитромбоцитарного эффекта может увеличить риск кровотечений

Вещества, снижающие или усиливающие эффект варфарина

Название	**Возможный механизм**
Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему	
Дизопирамид	Может ослабить или усилить антикоагулянтный эффект варфарина
Биологически активные добавки	
Коэнзим-Q10	Коэнзим-Q10 может усиливать или подавлять эффект варфарина из-за однородной химической структуры между коэнзимом Q-10 и витамином К
Прочие вещества	
Этанол (алкоголь)	Ингибирование или индуцирование метаболизма варфарина

В случае одновременного применения варфарина и вышеперечисленных препаратов, необходимо проводить контроль (МНО) в начале и в конце лечения, и, по возможности, через 2-3 недели после начала терапии.

Особые указания

Мониторинг

Обязательным условием терапии препаратом Варфарин является строгое соблюдение пациентом приема рекомендованной дозы препарата.

Целевое значение МНО для антикоагулянтной терапии для приема внутрь в целях профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца – 2,5-3,0; для других показаний – 2,0-3,0.

Пациенты, страдающие алкоголизмом или деменцией, могут быть неспособны соблюдать предписанный режим применения препарата Варфарин.

Факторы, влияющие на эффект варфарина

При таких состояниях, как лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени, действие препарата Варфарин может усиливаться. Усиление эффекта варфарина, требующее снижения дозы препарата, также может наблюдаться при потере веса, острых сопутствующих заболеваниях и прекращении курения.

Эффект варфарина может быть снижен при гипотиреозе. Уменьшение эффекта варфарина, требующее увеличения дозы препарата, возможно при увеличении веса, а также при диарее и рвоте.

Пациенты, с мутацией гена, кодирующего изофермент CYP2C9

Пациенты, с мутацией гена, кодирующего изофермент CYP2C9, имеют более длительный $T_{1/2}$ варфарина. Этим пациентам требуются более низкие дозы препарата Варфарин, так как при применении обычных терапевтических доз повышается риск развития кровотечений. В случае необходимости наступления быстрого антитромботического эффекта, рекомендуется начинать терапию с введения гепарина; затем в течение 5-7 дней следует проводить комбинированную терапию гепарином и варфарином до тех пор, пока целевое значение МНО не будет сохраняться в течение 2 дней (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В случае редкой индивидуальной резистентности к варфарину (встречается крайне редко) для достижения терапевтического эффекта необходимо 5-20 нагрузочных доз препарата Варфарин.

Если применение препарата Варфарин у таких пациентов неэффективно, следует установить и другие возможные причины, например, одновременный прием других лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), неадекватный рацион питания, лабораторные ошибки.

Кальцифилаксия

Кальцифилаксия – это редкий синдром, проявляющийся кальцификацией кровеносных сосудов с некрозом кожи и сопровождающийся высокой смертностью. Данное осложнение в основном наблюдается у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности на диализе, или у пациентов с известными факторами риска, такими как дефицит протеина С или S, гиперфосфатемия, гиперкальциемия или гипоальбуминемия. Описаны редкие случаи развития кальцифилаксии при приеме варфарина у пациентов, не страдающих заболеванием почек. В случае развития кальцифилаксии следует начать соответствующее лечение и рассмотреть возможность прекращения терапии варфарином.

Тромбофилия

Пациенты с дефицитом протеина С имеют повышенный риск развития некроза кожи в начале применения варфарина. У пациентов с дефицитом протеина С лечение варфарином следует начинать без нагрузочной дозы, даже если одновременно применяется гепарин. При дефиците протеина S также существует риск некроза кожи, поэтому таким пациентам целесообразно начинать терапию варфарином с низких доз.

Ишемический инсульт

Антикоагулянтная терапия после ишемического инсульта повышает риск вторичного кровоизлияния в некротизированном участке головного мозга. У пациентов с фибрилляцией предсердий длительное применение варфарина является благоприятным. Однако риск раннего рецидива эмболии невелик, поэтому целесообразно временное прекращение терапии после ишемического инсульта. Лечение варфарином следует возобновить через 2-14 дней после ишемического инсульта, в зависимости от размера инфаркта и артериального давления. У пациентов с обширным эмболическим инсультом, или неконтролируемой артериальной гипертензией, следует прекратить применение варфарина на 14 дней.

Хирургические вмешательства

Операции, не связанные с риском тяжелого кровотечения, могут быть выполнены при МНО < 2.5. Если существует риск серьезного кровотечения, варфарин следует отменить за 3 дня до операции. В случае необходимости продолжения антикоагулянтной терапии (например, при высоком риске жизнеугрожающих тромбоэмболических осложнений), МНО должно быть снижено до < 2,5 и начата терапия гепарином (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Если хирургическое вмешательство необходимо, и нельзя прекратить прием варфарина за 3 дня до операции, антикоагулянтное действие варфарина следует прекратить применением препаратов витамина К в низких дозах.

Сроки возобновления терапии варфарином зависят от риска послеоперационного кровотечения. В большинстве случаев прием варфарина можно возобновить, как только пациент сможет принимать таблетки внутрь.

Стоматологические процедуры

Не следует прекращать прием варфарина перед обычными стоматологическими вмешательствами (например, перед экстракцией зуба).

Нарушение функции почек

При хронической почечной недостаточности или нефротическом синдроме повышается концентрация свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной степени почечной недостаточности эффект варфарина усиливается. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении варфарина у пациентов с нарушением функции почек. Во всех вышеперечисленных состояниях должен проводиться тщательный контроль значений МНО.

Заболевания щитовидной железы

Скорость метаболизма варфарина зависит от функционального состояния щитовидной железы. Поэтому пациенты с гипер- или гипотиреозом в начале терапии варфарином нуждаются в тщательном наблюдении.

Пожилые пациенты

Лечение пожилых пациентов должно проводиться с осторожностью, т.к. синтез факторов свертывания крови и печеночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего действие варфарина может усиливаться.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Варфарин на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводилось.

Воздействия на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не оказывает.

Форма выпуска

Таблетки 2,5 мг.

По 10, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д.11.

Производитель: ООО «Озон»

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

Либо

Производитель: ООО «Озон Фарм»

Россия, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон Фарм»

Россия, 445043, Самарская обл., г. Тольятти, магистраль 3-я, (ОЭЗ ППТ ТЕР.), зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru